

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA**

Carolina Fagundes Bilião

**FORMULAÇÃO E ANÁLISE DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA E
MICROBIOLÓGICA DE UM FITOCOSMÉTICO DE USO TÓPICO À BASE DE
CÚRCUMA (*Curcuma longa* L.)**

Santa Cruz do Sul
2022

Carolina Fagundes Bilião

**FORMULAÇÃO E ANÁLISE DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA E
MICROBIOLÓGICA DE UM FITOCOSMÉTICO DE USO TÓPICO À BASE DE
CÚRCUMA (*Curcuma longa* L.)**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Ms. Arlete Teresinha Klafke

Santa Cruz do Sul
2022

RESUMO

A riqueza da biodiversidade brasileira tem incentivado os consumidores a darem preferência a produtos de origem natural como alternativa à aplicação de produtos sintéticos. Sendo assim, a *Curcuma longa* L. é uma erva herbácea, perene, tuberosa, nativa do sul e sudoeste asiático, que se desenvolve em países de clima tropical e subtropical. A presença, principalmente, de grupamentos polifenólicos qualifica essa planta para estudos de comprovação de suas propriedades farmacológicas, além de possuir como principal composto bioativo a curcumina, a partir do qual o desenvolvimento de géis tópicos demonstra ser uma forma farmacêutica promissora. O principal desafio em empregar esse bioativo em formulações tópicas, entretanto, situa-se na comprovação de sua estabilidade, dada a perda de sua atividade antioxidante. O estudo proposto teve como objetivo avaliar a estabilidade físico-química e microbiológica de uma formulação de uso tópico contendo *Curcuma longa* L. Diante disso, preparou-se um gel a 2% e separou-se em alíquotas protegidas e não protegidas da luz que foram submetidas a testes de estabilidade preliminar, com centrifugação e ciclo gelo-degelo, e estabilidade acelerada a 37 ± 2 °C. Foram incluídos os testes de avaliação das características organolépticas, pH, análise microbiológica e doseamento dos curcuminoides pela técnica de espectrofotometria UV-VIS em 429 nm. Obteve-se um gel homogêneo, de aspecto consistente, brilhoso, não pegajoso e com coloração alaranjada. Nos testes de estabilidade preliminar, observou-se que a formulação se manteve estável na centrifugação e no ciclo gelo-degelo, sendo que suas características físicas, durante e após a condução dos testes, não apresentaram alterações. O pH comparado ao da amostra controle e o pH das amostras submetidas a estresse térmico na estabilidade acelerada apresentaram variações estatisticamente significativas. Na análise microbiológica, a avaliação manteve-se dentro dos critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. No teste de doseamento, a curva preparada apresentou boa linearidade, no entanto, as concentrações obtidas nas amostras submetidas a estabilidade acelerada não foram satisfatórias, apresentando aumento no teor de curcuminoides com relação a amostra controle. Este estudo mostrou que é viável a preparação de um gel com cúrcuma 2%, no entanto a sua avaliação quantitativa requer mais estudos para estabelecimento de uma metodologia robusta. Esta questão cria oportunidades para o desenvolvimento de trabalhos futuros que possam testar metodologias com diferentes solventes de extração capazes de gerar dados satisfatórios na estabilidade da formulação.

Palavras-chave: *Curcuma longa* L.; Formulação tópica; Gel; Estabilidade; Doseamento; Espectrofotometria UV-VIS; Microbiologia.

ABSTRACT

The richness of Brazilian biodiversity has encouraged consumers to give preference to products of natural origin as an alternative to the application of synthetic products. Thus, *Curcuma longa* L. is a herbaceous, perennial, tuberous herb, native to South and Southwest Asia, which develops in countries with tropical and subtropical climates. The presence, mainly, of polyphenolic groups qualifies this plant for studies to prove its pharmacological properties, in addition to having curcumin as its main bioactive compound, from which the development of topical gels proves to be a promising pharmaceutical form. The main challenge in employing this bioactive in topical formulations, however, lies in the proof of its stability, given the loss of its antioxidant activity. The proposed study aimed to evaluate the physicochemical and microbiological stability of a topical formulation containing *Curcuma longa* L. In view of this, a 2% gel was prepared and separated into protected and unprotected aliquots from light that were subjected to preliminary stability, with centrifugation and freeze-thaw cycle, and accelerated stability tests at 37 ± 2 °C. Tests for the evaluation of organoleptic characteristics, pH, microbiological analysis and dosage of curcuminoids by UV-VIS spectrophotometry technique at 429 nm were included. A homogeneous gel was obtained, consistent in appearance, shiny, non-sticky and with an orange color. In the preliminary stability tests, it was observed that the formulation remained stable in centrifugation and in the freeze-thaw cycle, and its physical characteristics, during and after the conduct of the tests, showed no changes. The pH compared to that of the control sample and the pH of the samples subjected to thermal stress in accelerated stability showed statistically significant variations. In the microbiological analysis, the evaluation remained within the criteria established by the Brazilian Pharmacopoeia. In the dosage test, the prepared curve showed good linearity, however, the concentrations obtained in the samples subjected to accelerated stability were not satisfactory, presenting an increase in the curcuminoid content with respect to the control sample. This study showed that it is feasible to prepare a gel with 2% turmeric, however its quantitative evaluation requires more studies to establish a robust methodology. This issue creates opportunities for the development of future works that can test methodologies with different extraction solvents capable of generating satisfactory data about the stability of the formulation.

Keywords: *Curcuma longa* L.; Topical formulation; Gel; Stability; Dosing; UV-VIS spectrophotometry; Microbiology.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3.1 <i>Curcuma longa</i> L.	11
3.1.1 Classificação botânica	11
3.1.2 Características físico-químicas e composição fitoquímica	12
3.1.3 Atividade farmacológica	14
3.1.4 Mecanismo de ação e relação estrutura-atividade	15
3.1.5 Estudos de comprovação	17
3.1.6 Dados de segurança e toxicidade	19
3.2 Formulações semissólidas de uso tópico	20
3.2.1 Géis	21
3.3 Controle de qualidade e testes de estabilidade de formulações tópicas	22
4 METODOLOGIA	24
4.1 Desenho do estudo	24
4.2 Procedimentos metodológicos	24
4.2.1 Materiais	24
4.2.2 Formulação proposta e preparação	25
4.3 Testes de estabilidade	26
4.3.1 Estabilidade preliminar por centrifugação	26
4.3.2 Estabilidade preliminar por ciclo gelo-degelo	27
4.3.3 Estudo de estabilidade acelerada	27
4.3.4 Avaliação das características organolépticas	27
4.3.5 Ensaio físico-químicos	28
4.3.6 Teste de perda de conteúdo de massa	28
4.4 Doseamento da <i>Curcuma longa</i> L.	28
4.5 Testes microbiológicos	29

4.6 Análise dos resultados	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÕES	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a riqueza da biodiversidade brasileira tem incentivado os consumidores a darem preferência a produtos de origem natural como alternativa à aplicação de produtos sintéticos. Entre os produtos de origem natural, as plantas representam um importante potencial na utilização em medicamentos e cosméticos por apresentarem propriedades relacionadas aos inúmeros compostos bioativos (EL-HACK *et al.*, 2021).

A *Curcuma longa* L., é uma erva herbácea, perene, tuberosa, nativa do sul e sudoeste asiático, cresce principalmente em países de clima tropical e subtropical, cujo emprego como condimento está sacramentado nos hábitos milenares de inúmeras culturas. A presença, principalmente, de grupamentos polifenólicos qualifica esta planta para estudos de comprovação de suas propriedades farmacológicas. A curcumina (CUR) é caracterizada como sendo o principal composto bioativo da cúrcuma, sendo encontrado em percentuais de 60 a 76% em suas raízes e sendo também a responsável pela sua coloração (KHALANDAR *et al.*, 2018; MARCHI *et al.*, 2016).

Em virtude do potencial terapêutico desta planta, já existem estudos que comprovam sua ação anti-inflamatória, pois este polifenol atua bloqueando o fator de transcrição nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), responsável por regular o processo inflamatório, além de participar da propagação e resistência celulares e apoptose. Além das pesquisas identificarem a eficácia da CUR no combate a diversas patologias, tanto em ensaios *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo*, sua administração tem se mostrado segura para uso humano, com boa tolerabilidade e baixa toxicidade. No entanto, sua baixa biodisponibilidade, quando administrada por via oral, devido à má absorção e rápida metabolização e eliminação, limita sua eficácia terapêutica. Em contrapartida, estudos comprovam que a administração tópica deste ativo pode contornar esta desvantagem, pois evita o metabolismo de primeira passagem e, portanto, libera o medicamento no local de ação alvo (BRASIL, 2020; RAPALLI *et al.*, 2020; MEMARZIA *et al.*, 2021; GUPTA *et al.*, 2011).

A proposta de empregar este bioativo em formulações tópicas requer o desafio de comprovar a sua estabilidade, uma vez que, mesmo tendo grande potencial terapêutico, já se têm conhecimento de que devido suas propriedades físico-químicas, a CUR pode ser facilmente oxidada, resultando na perda de sua propriedade antioxidante. Em virtude disso, os compostos fitoterápicos, embora sejam ricos em componentes variados naturais, podem ter comprometida a entrega de seus benefícios quando aplicados topicamente. Portanto, torna-se necessário a avaliação de estudos de estabilidade e controle da qualidade da formulação contendo este ativo,

para comprovação de suas propriedades terapêuticas a fim de liberar o seu uso comercial (CORREA *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. Tradução Tatiana Ferreira Robaina. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. ISBN 978-85-352-8164-4
- ANURADHA, B. R. *et al.* Evaluation of anti-inflammatory effects of curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: a clinical study. *Journal of International Oral Health*. v. 7, n. 7, p. 90-93. jul. 2015. ISSN: 0976-1799. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229378/>. Acesso em: 05 abr. 2022. (FI 0.671).
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. v.1, 6. ed. Brasília. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 28 mai. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaaios Físicos Químicos*. 2. ed. Brasília. 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-deprodutoscosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 06 abr. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*. 1. ed. Brasília. 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 06 abr. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos*. 2. ed. Brasília. 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2022.
- ARAÚJO, C.; LEON, L. L. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 96, n. 5, p. 723-728. jul. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/w5RscYLjtTfSCT8XYMCM9P/?lang=en#>. Acesso em: 21 mai. 2022. (FI 2.743)
- ARDA, O.; GOKSUGUR, N.; TUZUN, Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*. v. 32, n. 1, p. 3-13. jan/fev. 2014. ISSN: 1879-1131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24314373/>. Acesso em: 01 abr. 2022. (FI 3.541)
- BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules*. v. 16, n. 6, p. 4567-4598. jun. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642934/>. Acesso em: 28 mai. 2022. (FI 4.588)

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. v. 53, n. 5, p. 646-656. Jun. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/cSRtQcqJygrLCFgTC5ct5Dr/?format=pdf>. Acesso em: 23 mai. 2022. (B1)

BORGES, J. C. A. *et al.* Ação antioxidante da curcumina (*Curcuma longa* L.) na injúria de isquemia e reperfusão tecidual. *Enciclopédia Biosfera*. v. 16, n. 29, p. 48-62. 2019. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019s/agrar/acao%20antioxidante.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2022. (B3)

BRASIL. Ministério da Saúde. *Informações sistematizadas da relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS: Curcuma longa L., Zingiberaceae – Açafrão-da-terra*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_curcuma_longa.pdf. Acesso em: 31 mai. 2022.

BRASIL. Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/b/rdc0166_24_07_2017.pdf. Acesso em: 18 nov. 2022.

BRITAIN, H. G. Profiles of drug substance, excipients and related methodology. In: LESTARI, M. L. A. D.; INDRAYANTO, G. *Curcumin*. Elsevier Ltd. 2014. v. 39, p. 113-204. ISBN: 9780128001738. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez127.per.iódicos.capes.gov.br/science/article/abs/pii/B9780128001738000039>. Acesso em: 02 nov. 2022. (FI 4.3)

CORRÊA, J. S. *et al.* Potencial anti-inflamatório e antioxidante da *Curcuma longa* L. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. v. 4, n. 6, p. 87-107. jun. 2021. ISSN 2448-0959. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/curcuma-longa>. Acesso em: 10 jun. 2022. (FI 1.08)

EL-ASHMAWY, I. M.; EL-NAHAS, A. F.; SALAMA, O. M. Protective effect of volatile oil, alcoholic and aqueous extracts of *origanum majorana* on lead acetate toxicity in mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. v. 97, n. 4, p. 238-243. out. 2005. ISSN: 1742-7843. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176560/>. Acesso em: 30 de mai. 2022. (A1)

EL-HACK, M. E. A. *et al.* Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health and ways to improve its bioavailability. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. v. 101, n. 14, p. 5747-5762. mai. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.11372>. (FI 3.638)

Farmacopeia Brasileira, volume 1, 6 ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – RDC Nº 298, de 12 de agosto de 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 22 nov. 2022.

FERNÁNDEZ-MORIANO, C.; GONZÁLEZ-BURGOS, E.; GÓMEZ-SERRANILLOS, M. P. Curcumin: current evidence of its therapeutic potential as a lead candidate for anti-inflammatory drugs - an overview. In: BRAHMACHARI, G. *Discovery and development of anti-inflammatory agents from natural products*. Elsevier, 2019. p. 7-59. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128169926000024?via%3Dihub>. Acesso em: 10 jun. 2022.

FILHO, A. B. C.; SOUZA, R. J. Curcuma: Medicinal, spice and Other potential use plant. *Ciência Rural*. v. 30, n. 1, p. 171- 175. mar. 2001. ISSN 0103-8478. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/JGXyLgLPDmJHg8j7ssygmzF/>. Acesso em: 20 mai. 2022. (B1)

FREIRE, M. C. M.; PATTUSSI, M. P. Tipos de Estudos. *Metodologia Científica, ensino e pesquisa*. 3. ed. Porto Alegre. Artes Médicas. 2018. p. 109-127.

GHAFFARI, S. *et al.* Nanotechnology in wound healing; semisolid dosage forms containing curcumin-ampicillin solid lipid nanoparticles, *in-vitro*, *ex-vivo* and *in-vivo* characteristics. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. v. 8, n. 3, p.395-400. ago. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276135>. Acesso em: 05 jun. 2022. (FI 3.484)

GOEL, A.; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin as “Curcumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*. v. 75, n. 4, p. 787-809. fev. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900536/>. Acesso em: 21 mai. 2022. (FI 5.858)

GOVIND, P. Active principles and median lethal dose of *Curcuma longa* Linn. *International Research Journal of Pharmacy*. v.2, n. 5, p. 239-241. 2011. ISSN 2230-8407. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/270214538Activeprinciplesandmedianlethal_doseof_CurcumaLinn. Acesso em: 01 abr. 2022. (C)

GRANDI, T.S.M. *Tratado das plantas medicinais: mineiras, nativas e cultivadas*. 1. ed. Belo Horizonte. Adequatio Estúdio. p. 1076-1077. 2014. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/337806863/Tratado-Plantas-Medicinais-Mineiras-VersaoGratuita>. Acesso em: 22 mai. 2022.

GRAVITZ, L. Skin. *Nature*. v. 563, n. 7732, p. S83. nov. 2018. ISSN: 1476-4687. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464282/>. Acesso em: 01 abri. 2022. (FI 49.962)

GRYNKIEWICZ, G.; SLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal. *Acta Biochemica Polonica*. v. 59, n. 2, p. 201-202. mai. 2012. ISSN: 1734-154X. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22590694/>. Acesso em: 30 mai. 2022. (FI 2.149)

GUPTA, S. C. *et al.* Discovery of curcumin, a component of Golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. v. 39, n.3, p. 283-299. nov. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118895/>. Acesso em: 21 mai. 2022. (FI 2.557)

HARRIS, M. I. N. C. *Pele: do nascimento à maturidade*. [S.l.]: Senac, 2018. 302 p. ISBN: 978-85-396-1128-7.

HENG, M. C. Y. Tropical curcumin: a review of mechanisms and uses in dermatology. *International Journal of Dermatology and Clinical Research*. v. 3, n. 1, p. 010-017. 2017. Acesso em: 05. jun. 2022.

HOSSEINI, A.; HOSSEINZADEH, H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, Against natural and Chemical toxicities: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 99, p. 411-421. mar. 2018. ISSN: 1950-6007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367110/>. Acesso em: 30 mai. 2022. (FI 6.529)

IRESON, C. R. *et al.* Metabolismo of the câncer chemopreventive agente curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. v. 11, n. 1, p. 105-111. jan. 2002. ISSN: 1538-7755. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cebp/articles/view>. Acesso em: 06 abr. 2022.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic*. v. 14, n. 2, p. 141-153. jun. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594223/>. Acesso em: 04 jun. 2022.

KADAM, P. V. *et al.* Standardization and quantification of curcumin from *Curcuma longa* extract using UV visible spectroscopy and HPLC. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. v. 7, n. 5, p. 1913-1918. Ago. 2018. ISSN: 2278-4136. Disponível: <https://www.phytojournal.com/archives?year=2018&vol=7&issue=5&ArticleId=5840>. Acesso em: 18 nov. 2022. (FI 5.52)

KARLOWICZ-BODALSKA, K. *et al.* *Curcuma longa* as medicinal herb in the treatment of diabetic complications. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. v. 74, n. 2, p. 605-610. mar. 2017. Disponível em: https://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2017/2/605.pdf. Acesso em: 03 jun. 2022. (FI 0.33)

KHALANDAR, S. D. et al. A current review on *Curcuma longa* linn. *Plant. International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. v. 8, n. 1, p. 68-73. 2018. ISSN:2249-9504. Disponível em: <https://www.ijpcbs.com/articles/a-current-review-on-curcuma-lon-ga-linn-plant.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022. (FI 8.02)

KOCAADAM, B.; SANLIER, N. Curcumin, an active component of tumeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. v. 57, n. 13, p. 2889-2895. nov. 2015. ISSN: 1040-8398. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/foi/full/10.1080/10408398.2015.1077195>. Acesso em: 31 mai. 2022. (A1)

KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical and analytical aspects. *Molecules*. v. 24, n. 16, p. 2930. jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412624/>. Acesso em: 28 mai. 2022. (FI 4.588)

KUMAR, B.; SAHOO, P. J.; MANCHANDA, S. Curcumin loaded ethosomal gel for improved topical delivery: formulation, characterization and *ex-vivo* studies. *Pharmaceutical Nano technology*. v. 9, n. 4, p. 281-287. 2021. ISSN: 2211-7393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563166/>. Acesso em: 05. jun. 2022. (FI 2.692)

LIMA, D. A. Avaliação da estabilidade de géis após incorporação de lipossomas desenvolvidos à base de lecitina e colesterol. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande (UFCG/CES). Cuité. 2014. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/9499>. Acesso em: 26 out. 2022.

MAJUMDER, K. K. *et al.* Development and validation of uv-visible spectrophotometric method for the estimation of curcumin in bulk and pharmaceutical formulation. *Pharmacophore*. v. 11, n. 1, p. 115-121. Fev. 2020. Disponível em: <https://pharmacophorejournal.com/>. Acesso em: 05 nov. 2022. (FI 2.16)

MALIK, D. S.; MITAL, N.; KAUR, G. Tropical drug delivery systems: a patente review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. v. 26, n. 2, p. 213-228. jan. 2016. ISSN: 1744-7674. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543776.2016.1131267>. Acesso em: 03 abr. 2022. (FI 6.681)

MARCHI, J. P. *et al.* *Curcuma longa* L., Earth saffron and its medical benefits. *Arquivos de Ciências da Saúde UNIPAR*. Umuarama. v. 20, n. 3, p. 189-194. set/dez. 2016. ID: biblio-832973. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org.portal/resource/pt/biblio-832973>. Acesso em: 21 mai. 2022. (B4)

MELO, C.A.; DOMINGUES, R. J. S.; LIMA, A. B. *Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos*. Belém: EDUEPA, 2018. 53 p. ISBN: 978-85-8458-033-0. Disponível em: <https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2022.

MEMARZIA, A. *et al.* Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Curcuma longa* and curcumin, an updated and comprehensive review. *Biofactors*. v. 47, n.3, p. 311-350. mai.2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606322/>. Acesso em: 05 jun. 2022. (FI 6.113)

MOLLIK, A. *et al.* Anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* (tumeric) rhizome When administered topically in gel form. *Planta Médica*. v. 75, n. 9, p. 31. 2009. ISSN: 1439-0221. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1234748>. Acesso em: 07 jun. 2022. (A2)

MORETES, D. M.; GERON, V. L. M. G. Os benefícios medicinais da *Curcuma longa* L. (Açafrão da Terra). *Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA*, Ariquemes, v. 10, n. 1, p. 108-116, jan.-jun. 2019. ISSN: 2179-4200. Disponível em: <https://repositorio.faea.edu.br/bitstream/123456789/2450/1/OS%20BENEF%20CIOS%20MEDICINAIS%20DA.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2022. (C)

NASCIMENTO, P. R. S.; JUNIOR, E. L. S.; BRANCO, A. C. S. C. Aplicações farmacológicas da *Curcuma longa* L. como planta medicinal: uma revisão. *Research, Society and Development*. v. 9, n. 10, p. e2629108430. 2020. ISSN: 2525-3409. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8430>. Acesso em: 05 jun. 2022. (B4)

NAYAK, A. K.; DAS, B. Polymeric Gels: characterization, properties and biomedical applications. In: PAL, Kunal.; BENERJEE, Indranil. *Introduction to polymeric gels*. Estados Unidos. Elsevier Ltd. 2018. p. 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102179-8.12001-0>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081021798120010>. Acesso em: 02 nov. 2022.

NELSON, K. M. *et al.* The essential medicinal chemistry of curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 60, n. 5, p. 1620-1637. mar. 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>. Acesso em: 05 jun. 2022. (FI 7.446)

OLIVEIRA, W. C. Avaliação da eficácia conservante em gel de babosa para a farmácia escola Manoel Casado de Almeida. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande. Cuité. 2019. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8342>. Acesso em: 27 out. 2022.

PACHECO, D. R. *et al.* Avaliação da atividade antifúngica de *Curcuma longa* sobre *Candida parapsilosis*. *Revista de Patologia Tropical*. v. 44, n. 3, p. 258-270. 2015. Disponível em: <http://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/38022>. Acesso em: 05 jun. 2022.

PARK, S-L. *et al.* Anti-apoptotic effects of *Curcuma longa* L. extract and its curcuminoids against blue light-induced cytotoxicity in A2E-laden human retinal pigment epithelial cells. *The J*

Journal of Pharmacy and Pharmacology. v. 69, n. 3, p. 334-340. mar. 2017. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/281555996/>. Acesso em: 05 jun. 2022. (FI 3.765)

PATEL, N. A.; PATEL, N. J.; PATEL, R. P. Formulation and evaluation of curcumin gel for topical application. *Pharmaceutical Development and Technology*. v.14, n.1, p. 83-92. dez. 2009. ISSN: 1097-9867. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821270>. Acesso em: 20 mai. 2022. (FI 3.133)

RAPALLI, V. K. *et al.* UV spectrophotometric method for characterization of curcumin loaded nanostructured lipid nanocarriers in simulated conditions: method development, in-vitro and ex-vivo applications in topical delivery. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. v. 224. jan 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386142519307826?via%3DIihub>. Acesso em: 10 jun. 2022. (FI 4.098)

ROHMAN, Abdul. Mini review: analysis of curcuminoids in food and pharmaceutical products. *International Food Research Journal*. v. 19, n. x, p. 59-66. 2012. ISSN: 1985-4668. Disponível em: <http://www.ifrj.upm.edu.my/Article%20in%20Press/IFRJ-2010%20278%20Rohman.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2022. (B3)

ROSA, A. J. M. Desenvolvimento de sistemas estruturados para encapsulação de curcumina. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Santa Catarina (Engenheiro Químico). Florianópolis. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/215342>. Acesso em: 18 nov. 2022.

SAFITRI, F. I.; NAWANGSARI, D.; FEBRINA, D. Overview: Application of Carbopol 940 in Gel. *Atlantis Press*. v. 34. jan. 2021. Disponível em: <https://www.atlantispress.com/proceedings/ahms-20/125951906>. Acesso em: 27 out. 2022. (FI 2.200)

SAIZ DE COS, P. Cúrcuma I (*Curcuma longa* L.). *Reduca (Biologia). Série Botânica*. v. 7, n. 2, p. 84-99. 2014. ISSN: 1989-3620. Disponível em: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27836/1/CURCUMA%20%20Paula%20Saiz.pdf>. Acesso em: 21 mai. 2022.

SALVADOR, A.; CHISVERT, A. Analysis of cosmetic products. In: ALVAREZ-RIVERA, Gerardo.; LLOMPART, Maria.; LORES, Marta.; GARCIA-JARES, Carmen. *Chapter 9 – Preservatives in cosmetics: regulatory aspects and analytical methods*. Elsevier. 2018. p. 175-224. ISBN: 9780444635082. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B9780444635082000096>. Acesso em: 05 nov. 2022.

SANTOS, E. M.; GONÇALVES, G. M. S. Estudo dos efeitos de formulações contendo curcumina sobre a pele de ratos. *Anais do XX Encontro de Iniciação Científica*. PUC Campinas. set. 2015. ISSN: 1982-0178. Acesso em: 06 jun. 2022.

SILVA, R. E. M. N. *et al.* Formulação farmacêutica a base de quitosana e extrato de *Schinus terebinthifolius* Raddi: desenvolvimento e estudo tecnológico. *Research, Society and Development*. v. 11, n. 8, p. e50311825006. jun. 2022. ISSN 2525-3409. Disponível em: https://redib.org/Record/oai_articulo3876128-formula%C3%A7%C3%A3o-farmac%C3%AAutica-a-bas-e-de-quitosana-e-extrato-de-schinus-terebinthifolius-raddi-desenvolvimento-e-estudo-tecnol%C3%B3gico. Acesso em: 02 nov. 2022. (B4)

SINGH, A.; AVUPATI, V. R. Development and validation of UV-spectrophotometric method for the estimation of curcumin in standardised polyherbal formulations. *Journal of Young Pharmacists*. v. 9, n. 4, p. 491-495. Dez. 2017. ISSN: 0975-1483. Disponível em: <https://jyoungpharm.org/article/1054>. Acesso em: 18 nov. 2022. (B1)

SOGI, D.S. *et al.* A. Effect of extraction parameters on curcumin yield from tumeric. *Journal of food Science and technology*. v. 47, n. 3, p. 300-305. Jul. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572641/>. Acesso em: 18 nov. 2022. (B1)

SUETH-SANTIAGO, V. *et al.* Curcumin, the Golden powder from turmeric: Insights into Chemical and biological activities. *Química Nova*. v. 38, n. 4, p. 538-552. mai. 2015. ISSN1678-7064. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Jhxv6nxsPhPXb37fh7bgZ3t/#>. Acesso em: 20 mai. 2022. (B1)

VERMA, R. K. *et al.* Medicinal properties of turmeric *Curcuma longa* L.: a review. *International Journal of Chemical Studies*. v. 6, n. 4, p. 1354-1357. 2018. ISSN: 2349-8528. Disponível em: <https://www.chemjournal.com/archives/2018/vol6issue4/PartV/6-4-314742.pdf#:~:text=The%20purpose%20of%20this%20review%20to%20focuses%20on,biological%20activities%20turmeric%20widely%20used%20as%20medicinal%20plant>. Acesso em: 07 jun. 2022. (FI 6.78).

WIGGERS, H. J. *et al.* Curcumin, a multitarget phytochemical: challenges and perspectives. In: FEDOR, J. (org.) *Studies in natural products chemistry*. Elsevier, v. 53, 2017. p. 243-276. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444639301000077?via%3Dihub>. Acesso em: 01 jun. 2022.